



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation 5 :</b>  A61K 9/16, 9/51	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> WO 93/05768 <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 1. April 1993 (01.04.93)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP92/02132 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 16. September 1992 (16.09.92) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 41 31 562.6 18. September 1991 (18.09.91) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE GMBH [DE/DE]; Fehlandtstrasse 3, D-2000 Hamburg 36 (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> LUCKS, Stefan [DE/DE]; Deliusstrasse 23A, D-2300 Kiel 1 (DE). MÜLLER, Rainer [DE/DE]; Samwerstrasse 8, D-2300 Kiel 1 (DE).	<b>(74) Anwalt:</b> GRAF ZU STOLBERG, Ulrich; Uexküll & Stolberg, Beselerstr. 4, D-2000 Hamburg 52 (DE). <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, CA, CS, HU, JP, KR, PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE). <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<b>(54) Title:</b> MEDICATION VEHICLES MADE OF SOLID LIPID PARTICLES (SOLID LIPID NANOSPHERES - SLN) <b>(54) Bezeichnung:</b> ARZNEISTOFFTRÄGER AUS FESTEN LIPIDTEILCHEN (FESTE LIPIDNANOSPHEREN (SLN)) <b>(57) Abstract</b> <p>Medication vehicles have particles made of lipids, lipid-like (lipoid) materials or mixtures thereof, with a diameter from 10 nm to 10 µm, that are solid at the ambient temperature. Because of their solid core, these medication vehicles allow active substances to be controllably released over a longer period, allow hydrophilic medicaments to be incorporated into the solid core and are relatively quickly decomposable, producing no toxic by-products.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Arzneistoffträger, der Teilchen aus Lipid, lipidähnlichem (lipoidem) Material oder Mischungen davon umfaßt, die einen Durchmesser von 10 nm bis 10 µm aufweisen und bei Raumtemperatur fest sind. Dieser Arzneistoffträger ermöglicht aufgrund seines festen Kerns eine kontrollierbare Freisetzung von Wirkstoffen über einen längeren Zeitraum, die Einarbeitung von hydrophilen Arzneistoffen in den festen Kern und eine relativ schnell Abbaubarkeit, wobei keine toxischen Nebenprodukte entstehen.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NL	Niederlande
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PT	Portugal
BR	Brasilien	IE	Irland	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SK	Slowakische Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
CS	Tschechoslowakei	LJ	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TC	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei		

Arzneistoffträger aus festen Lipidteilchen  
-Feste Lipidnanosphären (SLN)-

Die Erfindung betrifft einen Arzneistoffträger, dessen Dispersion in einem wäßrigen Medium, ein Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung. Insbesondere handelt es sich um einen Arzneistoffträger aus Lipid- oder Lipoidteilchen.

Auf dem Gebiet der Arzneimittelwirkstoffe wird ständig nach Trägern gesucht, die eine vielfältige Art der Applikation ermöglichen, d.h. in einer Form vorliegen, die es gestattet, das jeweilige Medikament auf die am besten geeignete Weise dem Körper zuzuführen, z.B. intravenös, intraarthrikulär, intramuskulär oder subkutan.

So sind beispielsweise Träger aus festen Mikroteilchen, Mikrosphären und Mikrokapseln bekannt (mittlerer Durchmesser im Mikrometerbereich) sowie Nanoteilchen und Nanokapseln (mittlerer Durchmesser im Nanometerbereich). Mikro- und Nanoteilchen bestehen aus einer festen Polymermatrix. Bei Mikro- und Nanokapseln sind flüssige oder feste Phasen von filmbildenden Polymeren

umhüllt. Derartige Teilchen bestehen aus oder weisen Überzüge aus Polymeren wie Polylactiden (PLA), Polylactid-Glycoliden (PLA/GA) oder Polyalkylcyanoacrylaten auf. Polylactid und Polylactid-Glycolid als Teilchenmatrix und als Überzüge haben jedoch  
5 den Nachteil, daß sie nur sehr langsam abgebaut werden, d.h. der Abbau dauert Wochen bis Monate. Dies führt bei Mehrfachapplikation eines Arzneimittels mit diesem Träger zur Polymerakkumulation im Organismus und möglicherweise zu toxischen Effekten. Teilchen auf Basis von Polymeren wie Polyalkylcyanoacrylaten  
10 werden zwar innerhalb von 24 Stunden bis zu 80% im Organismus abgebaut, doch wird beim Abbau toxisches Formaldehyd frei. Zur Herstellung der Polymerteilchen müssen als Lösungsmittel für das Polymer beispielsweise Chlorkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan eingesetzt werden, die ihrerseits wiederum toxisch sind (T.R.  
15 Tice und D.H. Lewis, Microencapsulation Process, US-PS 4 389 330). Mikroteilchen können darüberhinaus aufgrund ihrer Größe bei der intravenösen Injektion zu Embolien führen, so daß hiervon in der Regel abgesehen wird. Ein weiterer Nachteil von Polymerteilchen ist, daß beim Sterilisieren in einem Autoklaven die  
20 Glastemperatur überschritten wird, so daß es zu einer Aggregation der Teilchen kommt. Derartige Arzneimittelträger bzw. Arzneimittel sind daher auf diese Weise nicht sterilisierbar und müssen auf dem mit Nachteilen behafteten Wege der Strahlensterilisation behandelt werden.

25 Bekannt sind ferner als Arzneistoffträger einsetzbare Fettemulsionen. Fettemulsionen sind Öl-in-Wasser-Emulsionen, bei denen die dispergierte (innere) Phase flüssig ist. In der Literatur werden derartige Fettemulsionen auch als "Lipid-Mikrosphären"  
30 und hochdisperse Fettemulsionen mit einer mittleren Teilchengröße im Nanometerbereich werden auch als "Nanocemulsionen" bezeichnet (H.G. Weder und M. Muetsch, Eur Pat. EP 90-810436, Juni 1990). Diese Fettemulsionen bestehen insgesamt aus zwei flüssigen Phasen. Fettemulsionen geben inkorporierte Arzneistoffe nach  
35 Verdünnung durch Körperflüssigkeiten (z.B. nach Injektion ins Blut) relativ rasch frei. Die  $t$  (50%) liegt im Bereich von 30

bis 60 Sekunden, was mit der hohen Diffusionsgeschwindigkeit der Arzneistoffe im relativ niedrigviskosen Öl korreliert ist. Zusätzlich wird die flüssige dispergierte Phase der Fette-  
5        metabolisiert, was zur schnellen Freisetzung auch von extrem lipophilen Substanzen aus dem Öl führt. Durch die rasche Freisetzung kann es auch zu sogenannten Wirkstoffpeaks im Plasma kommen, so daß aufgrund dieser kurzzeitigen Überdosierung toxische Nebenwirkungen möglich sind. Darüber hinaus ist der Verlust  
10       an Wirkstoff vor Erreichung des Zielorgans beim passiven Targeting zu Leber- und Milzmakrophagen relativ groß.

Durch P. Eldem, P. Speiser und A. Hincal, Pharmaceutical Research 8, 47-54 (1991) sind Mikropellets auf Lipidbasis bekannt,  
15       deren mittlerer Durchmesser wiederum im Mikrometerbereich liegt.

Bekannt sind auch Arzneistoffträger, bei denen Liposomen oder Liposomen-ähnliche oder -analoge Substanzen wie Niosomen mit einem wäßrigen, flüssigen Kern von einer oder mehreren Phospho-  
20       lipiddoppelmembranen umgeben sind.

Darüber hinaus sind subpartikuläre oder halbpertikuläre Systeme bekannt, bei denen Substanzen mit Hilfe von Lösungsvermittlern wie Tensiden soweit gelöst werden, daß sich Mizellen oder Misch-  
25       mizellen bilden. Hierbei handelt es sich nicht mehr um Dispersionen sondern bereits um Lösungen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, einen Arzneistoffträger zur Verfügung zu stellen, der eine Dispersion von  
30       Teilchen in einem wäßrigen Medium bilden kann, wobei die Teilchen bei Raumtemperatur fest und biologisch abbaubar sind und außerdem aus Komponenten bestehen, die eine geringe oder keine Toxizität aufweisen. Bei der Herstellung des Arzneistoffträgers sollen ferner keine toxischen Hilfsstoffe wie halogenierte organische Lösungsmittel (Dichlormethan oder ähnliche) benötigt wer-  
35

den. Ferner soll ein Verfahren zur Herstellung dieses Arzneistoffträgers zur Verfügung gestellt werden.

5 Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gemäß Anspruch 1 durch einen Arzneistoffträger gelöst, der Teilchen aus Lipid- oder lipidähnlichem (lipoidem) Material oder Mischungen davon umfaßt, die einen Durchmesser von 10 nm bis 10 µm aufweisen und bei Raumtemperatur fest sind.

10 Bevorzugte Ausgestaltungen dieses Arzneistoffträgers sind Gegenstand der Unteransprüche.

Bei dem Arzneistoffträger handelt es sich um bei Raumtemperatur (d.h. ca. 20°C) feste Teilchen mit einer Größe im Nanometerbereich. Derartige Teilchen können als "feste Lipidnanosphären" (solid lipid nanospheres - SLN) bezeichnet werden. Diese Teilchen können in einem wäßrigen Medium dispergiert werden, so daß sich eine Fest/Flüssig-Dispersion ergibt. Die Teilchengröße der dispergierten Phase bewegt sich im Bereich von >10 nm bis zu 20 wenigen Mikrometern (ca. 10 µm). Die mittlere Teilchengröße (Durchmesser bestimmt mit Photonenkorrelationsspektroskopie) liegt überwiegend im Bereich 100 bis 1000 nm, besonders 100 bis 800 nm. Durch geeignete Auswahl der Verfahrensparameter und durch geeignete Wahl von Hilfsstoffen (z.B. höhere Tensidkonzentration) ist es jedoch möglich, SLN kleiner als 100 nm, insbesondere im Bereich 40 bis 80 nm, herzustellen.

Die SLN bestehen aus Lipiden oder lipidähnlichen Substanzen, die vom Organismus wie Fett aus Nahrungsmitteln abgebaut werden 30 können. Der Abbau von Lipiden erfolgt schneller als der Abbau von synthetischen Polymeren wie PLA, PLA/GA. Vorteilhafterweise entstehen ferner beim Abbau bzw. der Verstoffwechselung von Lipiden keine toxischen Metabolite wie es bei Teilchen auf Polyalkylcyanacrylatbasis der Fall ist. Diesbezüglich wird auf die 35 Toxikologie der seit den 50er Jahren in der parenteralen Ernährung verwendeten Fettemulsionen verwiesen.

- Da es sich bei den SLN um feste Lipidteilchen mit entsprechend hoher Viskosität handelt, ist die Diffusions- und Freisetzungsgeschwindigkeit eines darin eingeschlossenen Wirkstoffs reduziert. Somit ist es im Gegensatz zu Fette-mulsionen mit flüssiger dispergierter Phase möglich, die Einstellung einer kontrollierten Freisetzung über einen längeren Zeitraum zu erreichen. Aufgrund der längeren Freisetzungszeit wird die Bildung von Plasma-peaks des jeweiligen Wirkstoffs vermieden, so daß die aufgrund derartiger Spitzenwerte eintretenden Nebenwirkungen aufbleiben.
- 5
- 10 Ferner ist der Verlust an Wirkstoff nach Applikation und vor Erreichung des jeweiligen Zielorgans aufgrund der verzögerten Freisetzung geringer als bei Fette-mulsionen, bei denen die Wirkstoffe vergleichsweise schnell freigesetzt werden.
- 15 Der oder die Wirkstoffe sind in den Lipid- oder Lipoidteilchen gelöst oder dispergiert. Ferner können sie an deren Oberfläche adsorbiert sein. Aufgrund des Feststoffcharakters können auch hydrophile Wirkstoffe in Form einer wäßrigen Wirkstofflösung in die Lipid- oder Lipoidphase eingearbeitet werden. Nach dieser
- 20 Einarbeitung und der anschließenden Dispergierung der erhaltenen SLN in dem wäßrigen Dispersionsmedium entsteht ein System W/F/W, d.h. Wasser in Fett in Wasser. Der Lipidkern schließt hierbei die wäßrige Arzneistofflösung aufgrund seines festen Aggregatzustandes besser ein als es bei vergleichbaren multiplen Emulsionen Wasser in Öl in Wasser (W/Ö/W) möglich ist.
- 25

Ein weiterer Vorteil der festen Lipidnanosphären ist, daß sie im Gegensatz zu Teilchen aus Polymer in einem Autoklaven sterilisierbar sind, ohne daß es zu einer Aggregation der Teilchen kommt. Auf diese Weise können die mit der Strahlensterilisation verbundenen Nachteile umgangen werden.

30

Im Gegensatz zu Mikroteilchen aus dem Mikrometerbereich sind die SLN aufgrund ihrer geringen Teilchengröße im Nanometerbereich auch problemlos ohne Gefahr der Embolie intravenös injizierbar.

35

Bei ihrer Herstellung müssen keine toxischen Hilfsstoffe wie z.B. leicht flüchtige Chlorkohlenwasserstofflösungsmittel eingesetzt werden.

5 Der erfindungsgemäße Arzneistoffträger kann auf folgende Weisen hergestellt werden:

10 1. Dispergieren der inneren Phase (des Lipids oder Lipoids) in geschmolzenem oder erweichtem Zustand. Die Dispergierung erfolgt oberhalb der Raumtemperatur und kann durch verschiedene, beispielsweise die unten beschriebenen Verfahren bewirkt werden.

15 2. Dispergieren der festen inneren Phase in festem Zustand. Die feste Phase wird hierfür fein zerkleinert und in Wasser oder in einem wäßrigen Medium dispergiert.

Der dispergierte, bei Raumtemperatur feste Lipid- oder Lipidkern wurde zuvor mit einem oder mehreren Arzneistoffen beladen.  
20 Dies kann dadurch erfolgen, daß der Wirkstoff in dem Lipid/Lipoid gelöst oder dispergiert wird, an dessen Oberfläche adsorbiert wird oder in Form einer wäßrigen Lösung in dem Lipid/Lipoid dispergiert wird.

25 Als dispergierte Phase können Lipide und Lipoide im weitesten Sinne als Einzelverbindungen oder als Mischungen eingesetzt werden. Beispiele hierfür schließen natürliche und synthetische Triglyceride oder deren Mischungen, Mono- und Diglyceride alleine oder in Mischung untereinander oder mit z.B. Triglyceriden,  
30 natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole einschließlich ihrer Ester und Ether sowie Lipidpeptide ein. Insbesondere sind synthetische Mono-, Di- und Triglyceride als Einzelsubstanzen oder in Mischung (z.B. Hartfett), Glycerintrifettsäureester (z.B. Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat, -stearat und -behenat)  
35 henat) und Wachse wie z.B. Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB 9) geeignet.



Der Anteil der inneren oder Lipidphase bezogen auf die Grundrezeptur beträgt 0,1 bis 30 Gew.% und insbesondere 1 bis 10 Gew.%.

Falls es zur Herstellung stabiler Dispersionen erforderlich sein sollte, dispersionsstabilisierende Zusätze zu verwenden, können diese zur Stabilisierung der Teilchen in Form von Reinsubstanzen oder in Form von Mischungen eingesetzt werden. Ihre vorhandene Menge kann bezogen auf das Gesamtgewicht der wäßrigen Dispersion im Bereich 0,01 bis 20 Gew.-% und vorzugsweise von 0,5 bis 5 Gew.-% liegen. Als stabilisierende Substanzen kommen in Frage:

- a) Tenside, insbesondere ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, Blockpolymere und Blockcopolymere (wie z.B. Poloxamere und Poloxamine), Polyglycerinether und -ester, Lecithine verschiedenen Ursprungs (z.B. Ei- oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (z.B. hydriertes Lecithin) als auch Phospholipide und Sphingolipide, Mischungen von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterine (z.B. Cholesterin und Cholesterinderivate sowie Stigmasterin), Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (z.B. Saccharosemonostearat),
- b) sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide und Lipoide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren und
- c) Ladungsstabilisatoren bzw. Ladungsträger wie z.B. Dicetylphosphat, Phosphatidylglycerin sowie gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Natriumglykolcholat, Natriumtaurocholat oder deren Mischungen, Aminosäuren oder Peptisatoren wie Natriumcitrat (siehe J. S. Lucks, B.W. Müller, R.H. Müller, Int. J. Pharmaceutics 63, 183-188 (1990)).

- d) viskositätserhöhende Stoffe wie Celluloseether und -ester (z.B. Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinyl-  
5 derivate wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinyl-  
acetat, Alginate, Polyacrylate (z.B. Carbopol), Xanthane und  
Pektine.

Die Ladungsstabilisatoren werden gegebenenfalls bezogen auf  
die Grundrezeptur vorzugsweise in einer Menge von 0,01 bis 10 %  
10 und besonders bevorzugt von 0,05 bis 2 % eingesetzt und die  
viskositätserhöhenden Stoffe werden gegebenenfalls bezogen auf  
die Grundrezeptur vorzugsweise in einer Menge von 0,01 bis 10%,  
bevorzugter von 0,1 bis 10% und besonders bevorzugt von 0,5 bis  
5% eingesetzt.

15

Als äußere Phase (kontinuierliche Phase, Dispersionsmittel)  
werden Wasser, wäßrige Lösungen oder mit Wasser mischbare Flüssigkeiten wie Glycerin oder Polyethylenglykol verwendet. Die  
wäßrigen Lösungen können hierbei nicht-isotonisch oder isoto-  
20 nisch sein. Als wäßrige Lösungen kommen Mischungen von Wasser  
mit einer oder mehreren anderen Komponenten wie beispielsweise  
Glycerin, Mannose, Glucose, Fructose, Xylose, Trehalose, Mannit,  
Sorbit, Xylit oder andere Polyole wie Polyethylenglykol sowie  
Elektrolyte wie Natriumchlorid in Frage. Diese Komponenten wer-  
25 den dann anteilig in der Grundrezeptur in einer Menge von 0,1  
bis 50 % und bevorzugt 1 bis 30 % eingesetzt.

Die Herstellung der SLN erfolgt in der Regel durch Dispergieren  
der inneren Phase (des Lipids oder Lipoids), in der äußeren  
30 Phase (Wasser, wäßrige Lösung oder mit Wasser mischbare Flüssigkeit) oberhalb der Raumtemperatur (>20°C). Bei der Dispergierung wird vorteilhafterweise auf die Verwendung von Ultraschallstäben verzichtet, um eine Kontamination durch Metallpartikel (z.B. Ti) zu vermeiden. Die Temperatur wird so gewählt, daß sich  
35 die zu dispergierende Substanz im flüssigen Zustand befindet oder zumindest im erweichten Zustand vorliegt. Bei vielen Lipi-

den erfolgt die Dispergierung somit bei 70 bis 80°C. Die Herstellung erfolgt meist in zwei Schritten:

- 5 1. Herstellen einer Vordispersion, z.B. mit einem Rührer oder einem Rotor-Stator-Dispergierer (z.B. Ultra Turrax). Falls es erforderlich ist, erfolgt der Zusatz einer oder mehrerer dispersionsstabilisierender Substanzen.
- 10 2. Anschließende Dispergierung bei erhöhtem Druck in einem Hochdruckhomogenisator (z.B. ein Spalthomogenisator wie APV Gaulin oder French Press, ein Hochgeschwindigkeitshomogenisator wie der Mikrofluidizer). Bei gut dispergierbaren Systemen kann Schritt 1 entfallen.
- 15 Die Herstellung tensidfreier SLN erfolgt durch Dispersion der Lipid- oder Lipoidphase in einer wäßrigen Phase, die einen oder mehrere viskositätserhöhende Stoffe allein oder in Kombination mit anderen Stoffen wie Zuckern und Zuckeralkoholen, insbesondere Glucose, Mannose, Trehalose, Mannit, Sorbit sowie anderen
- 20 enthält. Ferner kann eine Kombination des oder der viskositäts erhöhenden Stoffe oder deren Kombination mit Zuckern oder Zuckeralkoholen darüberhinaus in weiterer Kombination mit Ladungsträgern verwendet werden. Beispiele für geeignete Ladungsträger sind: Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat, Natriumsorbat.
- 25 Die Einarbeitung des oder der Wirkstoffe kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Beispielhaft seien genannt:
  1. Lösen des Wirkstoffs in der inneren Phase.
  - 30 2. Lösen des Wirkstoffs in einem mit der inneren Phase mischbaren Lösungsmittel und Zugabe dieser Wirkstofflösung zur inneren Phase. Anschließend wird gegebenenfalls das Lösungsmittel teilweise oder vollständig entfernt.
  3. Dispergieren des Wirkstoffs in der inneren Phase (z.B. durch
  - 35 Dispergieren eines Feststoffs oder gezielte Präzipitation).

4. Lösen des Wirkstoffs in der äußeren, wäßrigen Phase (z.B. amphiphile Substanzen) und Einbindung des Wirkstoffs in einen die Teilchen stabilisierenden Tensidfilm während der Herstellung.
- 5 5. Adsorption des Wirkstoffs an der Teilchenoberfläche.
6. Lösen des Wirkstoffs in der Lipid-/lipoiden Phase mittels eines Lösungsvermittlers (z.B. eines Blockcopolymeren oder Sorbitanfettsäureesters), anschließende Dispergierung der Lipid-/lipoiden Phase zur Herstellung der Vordispersion. Der Wirkstoff liegt dann in den SLN als feste Lösung vor.
- 10 7. Einarbeiten von wäßrigen Wirkstofflösungen in die Lipid-/lipoiden Phase und anschließende Dispergierung der Lipid-/lipoiden Phase zur Herstellung der Vordispersion, so daß ein System W/F/W entsteht, das den multiplen Emulsionen analog
- 15 ist.

Die Sterilisierung kann nach Verfahren erfolgen, die in den Arzneibüchern beschrieben sind, z.B. durch Autoklavieren (121°C, 2 bar, DAB 9) oder nach sonstigen anerkannten Verfahren.

- 20 Die Anwendungsgebiete für den erfindungsgemäßen Arzneistoffträger mit den festen Lipidnanosphären sind vielfältig. Beispielsweise kann er zur parenteralen, enteralen, pulmonalen und topischen (nasal, dermal, intraoculär) und in Körperhöhlen Arzneistoffapplikationen verwendet werden.
- 25

Bei der parenteralen Applikation handelt es sich insbesondere um:

1. Intravenöse Gabe (Targeting zu Leber, Milz und Knochenmark, im Blut zirkulierenden Teilchen mit kontrollierter Freisetzung von Wirkstoffen, z.B. Peptidarzneistoffe, Cytostatika, Immunstimulantien, Wachstumsfaktoren wie der Colony Stimulating Factor (Leukozytenregulation) und der Growth Factor.
  2. Intramuskuläre Gabe (Depotformen für verlängerte oder langanhaltende Abgabe von Wirkstoffen, z.B. Peptidarzneistoffen oder Hormonen).
- 30
- 35

3. Intraarthrikuläre Gabe (z.B. für Antirheumatika und Immunsuppressiva bei Arthritis).
4. Intrakavitale Gabe (z.B. für Cytostatika und Peptidarzneistoffe für Krebsformen im Peritoneum und in der Pleurahöhle) und
5. Subkutane Gabe (z.B. Depotformen für Cytostatika bei Hautkrebs).

Die enteralen Applikationsformen dienen insbesondere zur

- 10 1. Einarbeitung von lipidlöslichen Vitaminen,
2. lymphatischen Adsorption (z.B. Wirkstoff-Targeting von Cytostatika zu den Lymphknoten),
3. Präsentation von Antigenen (z.B. orale Immunisierung mit Hilfe der Peyerschen Plaques) und
- 15 4. Aufnahme von Peptidarzneistoffen mit Hilfe von M-Zellen.

Als pulmonale Applikationsformen kommen insbesondere in Betracht:

- 20 1. Aerosole, Dosieraerosole (Versprühen der wässrigen SLN-Dispersion),
2. Instillation der Dispersion.

Als topische Anwendung seien beispielhaft

- 25 1. dermatologische Arzneimittel zur Applikation von z.B. Cortikoiden und Antimykotika,
2. Augentropfen oder Augengele, z.B. für  $\beta$ -Blocker, aber auch
3. Kosmetika analog den liposomalen Präparaten genannt.

Beispiele für in SLN einzuarbeitende Arzneistoffe (als Salz, Ester, Ether oder in freier Form)

30 Analgetika/Antirheumatika

Morphin, Codein, Piritamid, Fentanyl und Fentanyl-derivate, Levomethadon, Tramadol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam, Penicillamin

**Antiallergika**

Pheniramin, Dimetinden, Terfenadin, Astemizol, Loratidin,  
Doxylamin, Meclozin, Bamipin, Clemastin

**5 Antibiotika/Chemotherapeutika**

hiervon: Polypeptidantibiotika wie Colistin, Polymyxin B,  
Teicoplanin, Vancomycin; Malariamittel wie Chinin, Halofan-  
trin, Mefloquin, Chloroquin, Virustatika wie Ganciclovir,  
Foscarnet, Zidovudin, Aciclovir und andere wie Dapson, Fos-  
fomycin, Fusafungin, Trimetoprim

**Antiepileptika**

Phenytoin, Mesuximid, Ethosuximid, Primidon, Phenobarbital,  
Valproinsäure, Carbamazepin, Clonazepam

**Antimykotika****a) intern:**

Nystatin, Natamycin, Amphotericin B, Flucytosin,  
Miconazol, Fluconazol, Itraconazol

**b) extern außerdem:**

Clotrimazol, Econazol, Tioconazol, Fenticonazol, Bifona-  
zol, Oxiconazol, Ketoconazol, Isoconazol, Tolnaftat

**Corticoide (Interna)**

Aldosteron, Fludrocortison, Betametason, Dexametason, Tri-  
amcinolon, Fluocortolon, Hydroxycortison, Prednisolon, Pred-  
nyliden, Cloprednol, Methylprednisolon

**Dermatika****a) Antibiotika:**

Tetracyclin, Erythromycin, Neomycin, Gentamycin, Clinda-  
mycin, Framycetin, Tyrothricin, Chlortetracyclin, Mipiro-  
cin, Fusidinsäure

**b) Virustatika wie oben, außerdem:**

Podophyllotoxin, Vidarabin, Tromantadin

## c) Corticoide wie oben, außerdem:

Amcinonid, Flupredniden, Alclometason, Clobetasol, Diflora-  
son, Halcinonid, Fluocinolon, Clocortolon, Flumetason, Di-  
flucortolon, Fludroxycortid, Halometason, Desoximetason,  
5 Fluocinolid, Fluocortinbutyl, Flupredniden, Prednicarbat,  
Desonid

## Diagnostika

- 10 a) radioaktive Isotope wie Te99m, In111 oder I131, kovalent  
gebunden an Lipide oder Lipide oder andere Moleküle oder  
in Komplexen  
b) hochsubstituierte iodhaltige Verbindungen wie z.B. Lipi-  
de

## 15 Hämostyptika/Antihämorrhagika

Blutgerinnungsfaktoren VIII, IX

## Hypnotika, Sedativa

- 20 Cyclobarbitol, Pentobarbitol, Phenobarbitol, Methaqualon,  
Benzodiazepine (Flurazepam, Midazolam, Nitrazepam, Lormeta-  
zepam, Flunitrazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam,  
Loprazolam)

25 Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und  
ihre Hemmstoffe

- 30 Corticotrophin, Tetracosactid, Choriongonadotropin, Urofol-  
litropin, Urogonadotropin, Somatropin, Metergolin, Bromo-  
criptin, Terlipressin, Desmopressin, Oxytocin, Argipressin,  
Ornipressin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Busere-  
lin, Nafarelin, Goselerin, Somatostatin

## Immuntherapeutika und Zytokine

- 35 Dimepranol-4-acetatamidobenzoat, Thymopentin,  $\alpha$ -Interferon,  
B-Interferon,  $\gamma$ -Interferon, Filgrastim, Interleukine, Aza-  
thioprin, Ciclosporin

## Lokalanaesthetika

intern:

Butanilicain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain,  
Articain, Prilocain,

5 extern außerdem:

Propipocain, Oxybuprocain, Tetracain, Benzocain

## Migränemittel

10 Proxibarbal, Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Clonidin, Ergotamin, Pizotifen

## Narkosemittel

15 Methohexital, Propofol, Etomidat, Ketamin, Alfentanil, Thiopental, Droperidol, Fentanyl

## Nebenschilddrüsenhormone, Calciumstoffwechselregulatoren

Dihydrotachysterol, Calcitonin, Clodronsäure, Etidronsäure

## Ophthalmika

20 Atropin, Cycloclrin, Cyclopentolat, Homatropin, Tropicamid, Scopolamin, Pholedrin, Edoxudin, Idouridin, Tromantadin, Aciclovir, Acetazolamid, Diclofenamid, Carteolol, Timolol, Metipranolol, Betaxolol, Pindolol, Befunolol, Bupranolol, Levobunolol, Carbachol, Pilocarpin, Clonidin, Neostigmin

25

## Psychopharmaka

Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam), Clomethiazol

## Schilddrüsentherapeutika

30 1-Thyroxin, Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil

## Sera, Immunglobuline, Impfstoffe

35 a) Immunglobuline allgemein und spezifisch wie Hepatitis-Typen, Röteln, Cytomegalie, Tollwut, FSME, Varicella-Zoster, Tetanus, Rhesusfaktoren



- 15 -

- b) Immunsera wie Botulismus-Antitoxin, Diphtherie, Gasbrand, Schlangengift, Skorpiongift
- c) Impfstoffe wie Influenza, Tuberkulose, Cholera, Diphtherie, Hepatitis-Typen, FSME, Röteln, Hämophilus influenzae, Masern, Neisseria, Mumps, Poliomyelitis, Tetanus, Tollwut, Typhus

#### Sexualhormone und ihre Hemmstoffe

Anabolika, Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Estrogene, Antiestrogene (Tamoxifen etc.)

#### Zystostatika und Metastasenhemmer

- a) Alkylantien wie Nimustin, Melphalan, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Treosulfan, Prednimustin, Thiotepa
- b) Antimetabolite wie Cytarabin, Fluorouracil, Methotrexat, Mercaptopurin, Tioguanin
- c) Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin
- d) Antibiotika wie Aclarubicin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin, Plicamycin
- e) Komplexe von Nebengruppenelementen (z.B. Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) wie Carboplatin, Cisplatin und Metalloccenverbindungen wie Titanocendichlorid
- f) Amsacrin, Dacarbazin, Estramustin, Etoposid, Hydroxycarbamid, Mitoxanthron, Procarbazin, Temiposid
- g) Alkylamidophospholipide (beschrieben in J.M. Zeidler, F. Emling, W. Zimmermann und H.J. Roth, Archiv der Pharmazie, 324 (1991), 687)
- h) Etherlipide wie Hexadecylphosphocholin, Ilmofofin und Analoga, beschrieben in R. Zeisig, D. Arndt und H. Brachwitz, Pharmazie 45 (1990), 809-818.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

- 10,0 g Cera Alba (gebleichtes Wachs)  
2,5 g Poloxamer 188 (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpoly-  
5 mer)  
0,1 g Dicetylphosphat  
87,4 g Wasser für Injektionszwecke

10 Cera alba und Dicetylphosphat wurden auf 70° erwärmt und mit der  
ebenfalls auf 70°C erwärmten Lösung von Poloxamer 188 in Wasser  
für Injektionszwecke gemischt. Die Mischung wurde mit Hilfe  
eines Ultra Turrax bei 70°C vordispersiert. Die so erhaltene  
Vordispersion wurde anschließend durch einen auf 70°C temperier-  
ten APV Gaulin Hochdruckhomogenisator gegeben (5 Zyklen mit 500  
15 bar). Es wurde eine SLN-Dispersion mit einem mittleren Durch-  
messer von 216 nm erhalten. Der Polydispersitätsindex als Maß  
für die Breite der Teilchengrößenverteilung betrug 0,143 (PCS-  
Photonenkorrelationsspektroskopie). Alle Partikel waren kleiner  
als 6,0 µm (vermessen mit einem Sympatek Laserdiffraktometer).

20

Beispiel 2:

- 10,0 g Cetylpalmitat  
2,5 g Poloxamer 188  
25 87,5 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der  
mittlere Durchmesser betrug 215 nm, der Polydispersitätsindex  
0,131 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 4,2 µm (La-  
30 serdiffraktometer).

Beispiel 3:

- 10,0 g Cetylpalmitat  
2,5 g Lipoid S 75 (Sojalecithin mit 75% Phosphatidylcholin)  
35 0,1 g Dicetylphosphat  
87,4 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch wurde Lipoid S 75 in der erwärmten Lipidphase dispergiert. Der mittlere Durchmesser betrug 183 nm, der Polydispersitätsindex 0,133 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 8,6 µm (Laserdiffraktometer).

#### Beispiel 4:

10,5 g Glycerintrilaurat (Dynasan®112)  
 10 2,5 g Poloxamer 188  
 87,5 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 199 nm, der Polydispersitätsindex 0,180 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 7,2 µm (Laserdiffraktometer).

#### Beispiel 5:

20 10,0 g Cetylpalmitat  
 2,5 g Poloxamer 188  
 0,5 g Dicetylphosphat  
 87,0 g Wasser für Injektionszwecke

25 Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Die Kenndaten vor und nach der Autoklavierung belegen die Anwendbarkeit der Sterilisationsmethode;

30		mittlerer Durchmesser	Polydisper- sitätsindex	alle Partikel kleiner als
	vor Sterilisation	215 nm	0,131	4,2 µm
35	nach Sterilisation	214 nm	0,109	3,0 µm

Beispiel 6:

Als Modellarzneistoff wurden 0,25 g Tetracainbase in die Rezeptur Nr. 5 eingearbeitet.

5

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 218 nm, der Polydispersitätsindex 0,186 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 10,2  $\mu\text{m}$  (Laserdiffraktometer).

10 Die Arzneistoffbeladung beträgt 92,8%

Beispiel 7:

15 Als Modellarzneistoff wurde Tetracainbase in folgende Rezeptur eingearbeitet:

10,0 g Glycerintrilaurat (Dynasan 112)  
5,0 g Lipoid S 75  
Tetracainbase 0,1 g, 0,5 g, 1,0 g oder 2,0 g  
20 auf 100,0 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch erfolgte die Hochdruckhomogenisation bei 1500 bar (drei Zyklen). Als mittlere Durchmesser (PCS-Daten) wurden folgende  
25 Werte erhalten:

	<u>Arzneistoffgehalt</u> <u>(bezogen auf Lipidphase)</u>	<u>PCS-Durchmesser</u> <u>(nm)</u>
30	1 %	103
	5 %	102
	10 %	101
	20 %	125

35

Beispiel 8:

Die unter Beispiel 7 genannten Präparationen wurden gemäß DAB 9 autoklaviert (A 121).

5

	<u>Arzneistoffgehalt (bez. auf Lipidphase)</u>	<u>PCS-Durchmesser vor Autoklavieren</u>	<u>PCS-Durchmesser nach Autoklavieren</u>
	1 %	103 nm	101 nm
10	5 %	102 nm	102 nm
	10 %	101 nm	95 nm

Die Teilchen können ferner bei Verwendung hydrolyseempfindlicher Wirkstoffe lyophilisiert oder sprühgetrocknet werden.

15

Beispiel 9:

	10.0 g	Glycerintrilaurat (Dynasan 112)
	5,0 G	Lipoid S 75
20	0,5 g	Tetracainbase
	84,5 ml	wäßrige Glucoselösung (30 % m/V)

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch erfolgte die Hochdruckhomogenisation bei  $1500 \times 10^5$  Pa (1500 bar) (drei Zyklen). Als mittlere Durchmesser (PCS-Daten) wurden folgende Werte vor und nach Lyophilisation erhalten:

	<u>Mittlerer Durchmesser</u>	<u>Polydispersitätsindex</u>
30		
vor Lyophilisation	90 nm	0,277
nach Lyophilisation	481 nm	0,289

Als weiterer Arzneistoff wurde der Wirkstoff Hexadecylphosphocholin (HPC) in eine Modellrezeptur eingearbeitet.

35

Beispiel 10:

	10,0 g	Glycerintrilaurat (Dynasan 112)
	5,0 g	Poloxamer 188
5	0,1 g	Hexadecylphosphocholin
	84,9 g	Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben. Die erhaltene SLN-Dispersion hatte einen mittleren PCS Durchmesser von 178 nm. Der Polydispersitätsindex betrug 0,1653. Alle Partikel waren kleiner als 3,6  $\mu\text{m}$  (Laserdiffraktometer). Durch Variation des Tensidgehalts oder der Tensidkomponente war es möglich, SLN-Dispersionen mit einem HPC-Gehalt von 0,1 bis 50 mg/g herzustellen.

15

Unter Verwendung viskositätserhöhender Stoffe ist es möglich, tensidfreie SLN-Dispersionen herzustellen.

Beispiel 11:

20

	10,0 g	Glycerintrilaurat (Dynasan 112)
	0,5 g	Tylose MH 300
	89,5 g	Wasser für Injektionszwecke

25 Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch erfolgte die Hochdruckhomogenisation bei  $500 \times 10^5$  Pa (500 bar) (drei Zyklen). Der PCS-Durchmesser der Hauptpopulation betrug 879 nm mit einem Polydispersitätsindex von 0,367.

30 Durch Variationen der Verfahrensbedingungen ist es möglich, SLN-Dispersionen mit einem mittleren PCS-Durchmesser unter 100 nm herzustellen.

Beispiel 12:

	10,0 g	Glycerintrilaurat (Dynasan 112)
	5,0 g	Lipoid S 75
5	85,0 g	Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch erfolgte die Hochdruckhomogenisation bei  $1500 \times 10^5$  Pa (1550 bar) (drei Zyklen).

10

Der PCS-Durchmesser der Hauptpopulation betrug 88 nm (erhalten durch Polydispersitätsanalyse mittels Fouriertransformation der erhaltenen Korrelationsfunktion).

15 Die Erfindung umfaßt auch das Verfahren zur Herstellung des beschriebenen Arzneimittelträgers sowie dessen Verwendung zur Applikation von Arzneimittelwirkstoffen.

Insgesamt gesehen, kombinieren die festen Lipidnanosphären die  
20 Vorteile von Polymernanopartikeln (fester Kern, kontrollierbare Freisetzung über einen längeren Zeitraum, Einarbeitungsmöglichkeit für hydrophile Arzneistoffe) mit den Vorteilen von parenteralen Fettemulsionen (relativ schnelle Abbaubarkeit, geringe bzw. keine Toxizität, Herstellung im industriellen Maßstab mit  
25 bei der Emulsionsproduktion etablierten Techniken, problemlose Sterilisation durch Autoklavieren) unter Umgehung der Nachteile von Nanopartikeln (zu langsamer Abbau in vivo bzw. toxische Abbauprodukte, fehlende Scaling-up-Möglichkeit in der Produktion) und der Nachteile von Fettemulsionen (z.B. sehr schnelle  
30 Metabolisierung, sehr schnelle Arzneistofffreisetzung).

Patentansprüche

1. Arzneistoffträger, der Teilchen aus Lipid, lipidähnlichem  
5 (lipoidem) Material oder Mischungen davon umfaßt, die einen Durchmesser von 10 nm bis 10 µm aufweisen und bei Raumtemperatur fest sind.
2. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie  
10 unter Ausschluß der Verwendung von halogenierten organischen Lösungsmitteln hergestellt werden.
3. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ohne  
15 Verwendung von Ultraschallstäben hergestellt werden.
4. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die  
Teilchen der Hauptpopulation einen mittleren Durchmesser  
zwischen 40 und 1000 nm, insbesondere von 100 bis 500 nm,  
20 und bei geeigneter Verfahrensparameter- und Hilfsstoffauswahl einen mittleren Durchmesser zwischen 40 und 80 nm aufweisen.
5. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der inneren oder Lipidphase bezogen  
25 auf die Grundrezeptur 0,1 bis 30 Gew.% und insbesondere 1 bis 10 Gew.% beträgt.
6. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Teilchenmaterial Mono-, Di- und Triglyceride,  
30 Fettalkohole, deren Ester oder Ether, Wachse und Lipidpeptide sowie Mischungen derselben umfaßt.
7. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Triglycerid Glycerintrilaurat, -myristat,  
35 -palmitat, -stearat und -behenat, der Fettalkohol Cetyl- und



Stearylalkohol und das Wachs Cetylpalmitat sowie gebleichtes Bienenwachs umfassen.

- 5 8. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß er außerdem eine oder mehrere dispersionsstabilisierende Substanzen umfaßt.
- 10 9. Träger nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß er bezogen auf die Grundrezeptur dispersionsstabilisierende Substanzen in einer Menge von 0,01 bis 20 Gew.% und insbesondere 0,5 bis 5 Gew.% umfaßt.
- 15 10. Träger nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die stabilisierenden Substanzen Verbindungen aus der Reihe der Poloxamere, Poloxamine, ethoxylierten Mono- und Diglyceride, ethoxylierten Lipide und Lipoide, ethoxylierten Fettalkohole und Alkylphenole, ethoxylierten Fettsäureester, Polyglycerinether und -ester, Lecithine, Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen, Phospholipide und Sphingolipide, Sterine, deren Ester oder Ether sowie der Mischungen dieser Verbindungen umfassen.
- 20 11. Träger nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die stabilisierende Substanz Eilecithin, Sojalecithin oder hydriertes Lecithin, deren Mischungen oder Mischungen aus einem oder beiden Lecithinen mit einer oder mehreren Phospholipidkomponenten, Cholesterin, Cholesterinpalmitat, Stigmasterin oder andere Sterine umfaßt.
- 25 30 12. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er außerdem Ladungsstabilisatoren umfaßt.
- 35 13. Träger nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß er Ladungsstabilisatoren bezogen auf die Grundrezeptur in einer

Menge von 0,01 bis 10 Gew.% und insbesondere 0,05 bis 2 Gew.% umfaßt.

- 5 14. Träger nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Ladungsstabilisatoren Dicetylphosphat, Phosphatidylglycerol, gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Natriumcho-  
lat, Natriumglykocholat, Natriumtaurocholat oder deren Mi-  
schungen, Peptisatoren oder Aminosäuren umfassen.
- 10 15. Träger nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß er einen oder mehrere viskositätserhöhende Stoffe umfaßt.
- 15 16. Träger nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß er vis-  
kositätserhöhende Stoffe bezogen auf die Grundrezeptur in  
einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.% und insbesondere 0,5 bis 5  
Gew.% umfaßt.
- 20 17. Träger nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die viskositätserhöhenden Stoffe Celluloseether und -ester,  
Polyvinylderivate, Alginate, Polyacrylate, Xanthane und  
Pektine umfassen.
- 25 18. Träger nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß er außerdem Zucker oder Zuckeralkohole, ins-  
besondere Glucose, Mannose, Trehalose, Mannit, Sorbit um-  
faßt.
- 30 19. Träger nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß er außerdem Ladungsträger umfaßt.
- 35 20. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch ge-  
kennzeichnet, daß die Teilchen in destilliertem Wasser,  
einer wäßrigen Lösung mit Zusätzen aus Elektrolyten, Mono-  
und Disacchariden, Polyolen oder deren Mischungen oder einer  
mit Wasser mischbaren Flüssigkeit dispergiert sind.

- 25 -

21. Träger nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusätze Natriumchlorid, Mannose, Glucose, Fructose, Xylose, Trehalose, Mannit, Sorbit, Xylit und Glycerin umfassen.
- 5 22. Träger nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusätze bezogen auf die Grundrezeptur in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.% und insbesondere 1 bis 30 Gew.% vorhanden sind.
- 10 23. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen lyophilisiert oder sprühgetrocknet sind.
- 15 24. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er keinen, einen oder mehrere Wirkstoffe umfaßt.
- 20 25. Träger nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoffe in den Teilchen gelöst oder dispergiert sind, an deren Oberfläche adsorbiert sind oder als wäßrige Lösung in den Teilchen dispergiert sind.
- 25 26. Verfahren zur Herstellung des Arzneistoffträgers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß entweder die inneren Phase (das Lipid oder Lipoid) in geschmolzenem oder erweichtem Zustand in dem Dispersionsmittel (Wasser, wäßrige Lösung oder mit Wasser mischbare Flüssigkeit) dispergiert wird oder die inneren Phase in festem Zustand, wobei die feste Phase fein zerkleinert ist, in dem Dispersionsmittel dispergiert wird.
- 30 27. Verwendung des Arzneistoffträgers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 zur Applikation von Arzneimittelwirkstoffen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 92/02132

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 A61K9/16; A61K9/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0 167 825 (DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GMBH & CO) 15 January 1986	1-14, 24-27
Y	see page 1, line 1 - line 4 see page 4, line 6 - line 10 see page 4, line 17- page 5, line 23 see page 16 - page 17; examples 1,2 see page 18 - page 19; example 4 see page 20; example 9 see claims	15-19
X	EP, A, 0 418 153 (MEDGENIX GROUP SA) 20 March 1991	1-5, 20-23
Y	see page 2, line 1 - line 44 see page 3, line 6 - line 45 see pages 8,9 see claims 1,8,9,11	18 9"

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 November 1992 (24.11.92)

Date of mailing of the international search report  
07 December 1992 (07.12.92)

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/02132

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0 375 520 (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES CIRD) 27 June 1990 see page 2, line 28 - line 32 see page 3, line 41 - line 46 see page 11; example 8 see page 12; example 11	1-3,6-9
Y	EP, A, 0 438 359 (RHONE-POULENC RORER SA) 24 July 1991 see page 2, line 30 - page 3, line 51	15-17,19
Y	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES Vol. 55, No. 4, April 1966, pages 376-380 DRAPER E.V. ET AL 'SOME WAX FORMULATIONS OF SULFAETHYLTHIADIAZOLE PRODUCED BY AQUEOUS DISPERSION FOR PROLONGED RELEASE MEDICATION' see page 377 - page 378	15-17

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9202132  
SA 64480

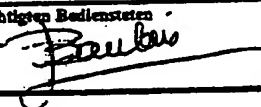
This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 24/11/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0167825	15-01-86	DE-A- 3421468	19-12-85
		JP-A- 61056122	20-03-86
		US-A- 4880634	14-11-89
EP-A-0418153	20-03-91	FR-A- 2651680	15-03-91
		CA-A- 2025298	15-03-91
		JP-A- 3169808	23-07-91
		US-A- 5100591	31-03-92
EP-A-0375520	27-06-90	LU-A- 87410	10-07-90
		AU-B- 626619	06-08-92
		AU-A- 4709989	28-06-90
		CA-A- 2006028	20-06-90
		JP-A- 3135913	10-06-91
EP-A-0438359	24-07-91	FR-A- 2657257	26-07-91
		AU-A- 6948191	25-07-91
		CN-A- 1054189	04-09-91
		JP-A- 4212359	03-08-92

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 92/02132

Internationales Aktenzeichen

<b>I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K9/16; A61K9/51		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierte Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN</b> <sup>9</sup>		
Art. <sup>10</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	EP,A,0 167 825 (DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GMBH & CO) 15. Januar 1986	1-14, 24-27
Y	siehe Seite 1, Zeile 1 - Zeile 4 siehe Seite 4, Zeile 6 - Zeile 10 siehe Seite 4, Zeile 17 - Seite 5, Zeile 23 siehe Seite 16 - Seite 17; Beispiele 1,2 siehe Seite 18 - Seite 19; Beispiel 4 siehe Seite 20; Beispiel 9 siehe Ansprüche	15-19
X	EP,A,0 418 153 (MEDGENIX GROUP SA) 20. März 1991	1-5, 20-23 18
Y	siehe Seite 2, Zeile 1 - Zeile 44 siehe Seite 3, Zeile 6 - Zeile 45 siehe Seite 8,9 siehe Ansprüche 1,8,9,11	gum
<p><sup>10</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
24. NOVEMBER 1992	07. 12. 92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	BOULOIS D. 	

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>EP,A,0 375 520 (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES CIRD)  27. Juni 1990  siehe Seite 2, Zeile 28 - Zeile 32  siehe Seite 3, Zeile 41 - Zeile 46  siehe Seite 11; Beispiel 8  siehe Seite 12; Beispiel 11  -----</p>	1-3,6-9
Y	<p>EP,A,0 438 359 (RHONE-POULENC RORER SA)  24. Juli 1991  siehe Seite 2, Zeile 30 - Seite 3, Zeile 51  -----</p>	15-17,19
Y	<p>JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES  Bd. 55, Nr. 4, April 1966,  Seiten 376 - 380  DRAPER E.V. ET AL 'SOME WAX FORMULATIONS OF SULFAETHYLTHIAZOLE PRODUCED BY AQUEOUS DISPERSION FOR PROLONGED RELEASE MEDICATION'  siehe Seite 377 - Seite 378  -----</p>	15-17



**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9202132  
SA 64480

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 24/11/92.  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

24/11/92 -

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0167825	15-01-86	DE-A- 3421468	19-12-85
		JP-A- 61056122	20-03-86
		US-A- 4880634	14-11-89
-----			
EP-A-0418153	20-03-91	FR-A- 2651680	15-03-91
		CA-A- 2025298	15-03-91
		JP-A- 3169808	23-07-91
		US-A- 5100591	31-03-92
-----			
EP-A-0375520	27-06-90	LU-A- 87410	10-07-90
		AU-B- 626619	06-08-92
		AU-A- 4709989	28-06-90
		CA-A- 2006028	20-06-90
		JP-A- 3135913	10-06-91
-----			
EP-A-0438359	24-07-91	FR-A- 2657257	26-07-91
		AU-A- 6948191	25-07-91
		CN-A- 1054189	04-09-91
		JP-A- 4212359	03-08-92
-----			

EPO FORM P002

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82